

## ビスフェノール A の有害性評価

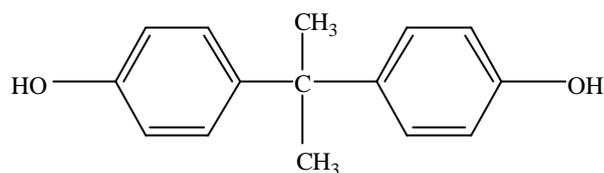
### [Bisphenol A, CAS No. 80-05-7]

名 称： ビスフェノール A  
 別 名： 2,2-ビス(p-ヒドロキシフェニル)プロパン、4,4'-(1-メチルエチリジン)ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

分 子 式：  $C_{15}H_{16}O_2$

分 子 量： 228.29

構 造 式：



外 観： 白色の薄片<sup>1)</sup>  
 融 点： 150-155<sup>1)</sup>  
 沸 点： 220 (533 Pa)<sup>1)</sup>  
 比 重：  $d_{25}^{25} = 1.195$ <sup>1)</sup>  
 蒸 気 圧：  $5.3 \times 10^{-6}$  Pa (25 )<sup>1)</sup>  
 分 配 係 数：  $\text{Log Pow} = 3.32$  (実測値)<sup>1)</sup>  
 分 解 性： 加水分解性：報告なし  
 生分解性：難分解 (BOD = 0%, 14 日間)<sup>2)</sup>  
 溶 解 性： 水： 120 mg/L (25 )<sup>1)</sup>  
 有機溶媒：アセトン、エタノール、エーテル、ベンゼン、アルカリ水溶液に可  
 溶、四塩化炭素に僅かに溶解<sup>1)</sup>  
 製 造 量 等： 平成 10 年度 150,697 t (製造 149,984 t 輸入 713 t)<sup>3)</sup>  
 用 途： エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂の原料。フェノール樹脂、酸化防止剤な  
 どの原料。<sup>1)</sup>  
 適 用 法 令： 化学物質排出把握管理促進法

<sup>1)</sup> HSDB, 2001; <sup>2)</sup> 通商産業公報, 1977; <sup>3)</sup> 通商産業省, 1999.

## 1. 有害性調査結果

### 1) ヒトの健康に関する情報

BPAの粉塵との接触により、軽度の皮膚刺激性が報告されている（産業中毒便覧）。

BPAのエポキシ化物を主成分とし、BPAを微量に含む歯科用複合樹脂を4年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施したところ、主成分に反応せず、その後0.014または0.015%のBPAを含む樹脂及びBPA単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告が1例ある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。BPAとホルムアルデヒドの相互作用も疑われ、また、実際に使用されていた樹脂の成分は不明であり、BPAとホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であったのかは明らかとなっていない。（Jolanki et al., 1995）。

ヒトに対する発がん性の報告はない。

### 2) 内分泌系及び生殖系への影響

#### (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果（付表-1）

BPAは受容体結合試験ではヒトやラットのエストロゲン受容体に対して結合性を示す（17β-エストラジオール（E2）の1/500 - 1/15,000）（Sheeler et al., 2000; Blair et al., 2000; Nagel et al., 1997; CERI, 2001）。ヒトエストロゲン受容体を導入した酵母（ツーハイブリッドアッセイを含む）やヒト又はラットエストロゲン受容体を導入した動物細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイでも、エストロゲン応答配列（ERE）依存的に遺伝子の転写活性化を起こす（E2の1/600 - 1/130,000）（Sheeler et al., 2000; Nishihara et al., 2000; Coldham et al., 1997; Gaido et al., 1997; Hiroi et al., 1999; Legler et al., 1999; CERI, 2001; Yamasaki et al., 2001）。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトエストロゲン受容体の2量体形成試験でBPAのEC50値は $3.1 \times 10^{-6}$  Mであり、E2（IC50値： $1.2 \times 10^{-10}$  M）の1/26,000の2量体形成能を示している（Sheeler et al., 2000）。内因性エストロゲン応答性遺伝子に対する影響をみた実験ではpS2などの誘導能を有する。プロラクチン遺伝子のプロモーター領域を用いたレポーター遺伝子アッセイでBPA（1nM）は遺伝子の転写活性化を示している（Steinmetz et al., 1997, 1998; Jorgensen et al., 2000; Diel et al., 2000）。

#### (2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響（付表-2, 3）

ほ乳動物のエストロゲン作用を検出するための短期試験結果を付表-2に、また、生殖及び繁殖毒性試験の結果を付表-3に示す。

エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ（OECDガイドライン案に準拠）がラット及びマウスを用いて実施されている（付表-2）。

雌の卵巣摘出したB6C3F<sub>1</sub>マウス（35-60日齢）にBPA 0、0.02、0.2、0.8、2、8 mg/kg/dayを4日間皮下投与した子宮増殖アッセイで、0.8 mg/kg/day以上の群で子宮重量の増加が観察されている（Papaconstantinou et al., 2000）。一方、雌の幼若CD-1マウス（21日齢）にBPA 0、0.01、0.1、1、10、100 mg/kg/dayを3日間皮下投与した子宮増殖アッセイでは、子宮重量に変化はみられていな

い(Mehmood et al.,2000)。

雌の幼若 SD ラット(18 日齢)に BPA 0、40、160、800 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与した子宮増殖アッセイ、BPA 0、8、40、160 mg/kg/day を 3 日間皮下投与した子宮増殖アッセイにおいて、経口投与で 160 mg/kg/day 以上の群、皮下投与では 8 mg/kg/day 以上の群で子宮重量の増加が観察されている (Yamasaki et al., 2000)。さらに、雌の幼若 SD ラット(20 日齢)に BPA 0、2、20、200 mg/kg/day を 3 日間皮下投与した子宮増殖アッセイでは、20 mg/kg/day 以上の群で子宮重量の増加が観察されている (Yamasaki et al., 2001)。雌の卵巣摘出 SD ラット(7-8 週齢)及び F344 ラット(7-8 週齢)に 0.3 mg/kg/day 相当のカプセルを皮下埋植した子宮増殖アッセイにおいて、F344 ラットでは子宮重量増加、子宮上皮細胞の高さの増加がみられているが SD ラットでは異常はみられていない(Steinmetz et al., 1998)。雌の幼若 Long Evans ラット(21 日齢)に BPA 0、100、200、400 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与した子宮増殖アッセイでは、最終投与から 6 時間後に検査した場合 200 mg/kg/day 以上の群で子宮重量の増加が観察されているが、一方最終投与から 24 時間後に検査した場合には異常はみられていない (Laws et al.,2000)。

雌の CD-1 マウス(週齢不明)に BPA 0、500、750、1,000、1,250 mg/kg/day を妊娠 6-15 日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/day 以上の群で母動物に肝臓相対重量の増加が、また 1,250 mg/kg/day 群では母動物に体重増加の抑制、妊娠子宮重量の減少、吸収胚の増加、胎仔体重の減少がみられている。なお、奇形はみられていない(Morrissey et al., 1987)。

雌雄の CD-1 マウス(週齢不明)に BPA 0、2,500、5,000、10,000 ppm(0、437、875、1,750 mg/kg/day 相当)を混餌投与した 2 世代繁殖試験において、F<sub>0</sub> 世代では 875 mg/kg/day 以上の群で産仔数及び生存仔数の減少、1,750 mg/kg/day 群で体重の減少 (雌)、肝臓及び腎臓重量の増加 (雌雄)、精嚢重量の減少、精子運動性の低下、出生仔の離乳前死亡率の増加が、F<sub>1</sub> 世代では 437 mg/kg/day 以上の群で肝臓及び腎臓重量増加 (雌雄)、精嚢上体及び精嚢重量の減少が認められている (Reel et al., 1997)。

雌の SD ラット(週齢不明)に BPA 0、160、320、640、1,280 mg/kg/day を強制経口投与した実験では、母動物において 160 mg/kg/day 以上の群で体重の減少、1,280 mg/kg/day 群で死亡がみられているが、胎仔には異常はみられていない(Morrissey et al., 1987)。

雌雄の SD ラット(週齢不明)に BPA 0、1,000、3,000、9,000 ppm(0、50、150、450 mg/kg/day 相当)、あるいは BPA0、100、250、500、750、1,000 ppm(0、5、13、25、38、50 mg/kg/day 相当)を 17 週間混餌投与した 1 世代繁殖試験において、1 回目の高用量を投与した試験で F<sub>0</sub> 世代では、150 mg/kg/day 以上の群で、F<sub>1</sub> 世代では 50 mg/kg/day の群でそれぞれ体重の低下がみられた。2 回目の用量を下げて行った試験では、F<sub>0</sub> 世代で 50 mg/kg/day 以上の群で体重の低下がみられたが、F<sub>1</sub> 世代では 50 mg/kg/day の群で異常はみられていない (German Chemical Society, 1995)。

### (3)低用量作用に関する検討 (付表-4)

1998 年以来 BPA の低用量投与による影響が議論されている。

雌の CF-1 マウス(週齢不明)に BPA 0、0.002、0.02 mg/kg/day を妊娠 11-17 日目まで強制経口投与した実験では、F<sub>1</sub> において 0.002 mg/kg/day 群で前立腺重量及び包皮腺重量の増加と精巣上体重量の減少、0.02mg/kg/day 群で前立腺重量増加、精子生産率の低下が報告されている (Nagel et al., 1997; vom Saal et al., 1998)。この報告に対し、1) 0.002 mg/kg/day 群でみられた変化(例えば包皮腺重量の増加)が 0.02 mg/kg/day 群で観察されていないこと、2) 試験が GLP で行われていないこと、3) 各群の使用動物数が少ないことなどから試験自体の信頼性が疑問視された。そのため、再現性を確認するための試験が実施されたが、再現性は得られていない (Ashby et al., 1999; Cagen et al., 1999a)。また、雌の CF-1 マウス(週齢不明)に BPA 0、0.0024 mg/kg/day を妊娠 11-17 日目まで強制経口投与した結果、F<sub>1</sub> で離乳日体重の減少、膣開口日と性周期発現日数の短縮化がみられ、これらの影響の程度は子宮内で雌雄胎仔の位置関係が影響していると報告されている(Howdeshell et al., 1999)が、これに関しての再現性を確認するための試験結果は未だ報告されていない。

ラットに交配以前から妊娠中、さらには離乳期間の 8 - 9 週間に 1 ppm を飲水投与した場合、F<sub>1</sub> の雄で精巣重量の減少が報告されている (Sharpe et al., 1996: 国際会議 (10th International Congress of Endocrinology, San Francisco, June 1996) における発表であり、完全な報告書は未だ公表されていない)。しかし、雌の Wistar ラット(10 週齢)に BPA 0、0.01、0.1、1.0、10 ppm を交配 2 週間前、同居中 2 週間、妊娠中 21-22 日間、さらに哺乳中 22 日間の計約 10 週間飲水投与し、約 90 日齢で雄に対し生殖器管・副生殖器管の重量、精子数、精巣の組織学的検査を行った再現試験では BPA の影響はみられていない (Cagen et al., 1999b)。以上のように低用量問題に関しては、妊娠期投与により影響が出るという vom Saal らを中心とする報告と、それに対し再現性は確認されないという報告があり、議論がくり返されてきている。

これらを背景とした NTP の Endocrine Disrupters Low Dose Peer Review (NTP, USA, 10th-12th October, 2000)において、BPA の低用量作用が生体に影響を及ぼすという報告と低用量での影響は見出せないという報告についてレビューされ、討議された。NTP の低用量パネルは、会議に先立ち BPA の低用量作用に関して生データの提出要求を行い、実験の結果、発見した事実又は発見できなかった事実が生データを正しく反映したものであるかを統計学的に再評価するため、統計サブパネルに提出データの再解析を依頼した。BPA のサブパネルは、統計サブパネルの解析結果報告と会議でのレビュー報告(生データ提出がないデータも含めて)をもとに審議し、以下の見解を導いている。

BPA のサブパネルは、提出されたデータ(影響なしとする報告者は全データを、影響ありとする報告者は一部のデータを提出)は、いずれも統計学的には信頼できるとした。その上で、サブパネルは vom Saal のマウスの実験のみでなく、Ben-Jonathan のラットを用いた実験(皮下への BPA 含有インプラント埋め込み実験)でも低用量作用と解される結果(子宮重量の増加、血清プロラクチン値の上昇等)が観察されており、かつ、反応にラットの系統間差があったという報告(この報告も生データの提出は行われていない)に重みをおいて、次のように述べている。「低用量の BPA が前立腺重量など特異的なエンドポイントに影響を及ぼすとの確かな証拠がある。しかし、複数の研究所で行った同一実験条件下での実験で、低用量作用が再現できなかったという事実を踏ま

えると、サブパネルは、BPA の低用量作用が一般的な現象、或いは再現性のある現象とは認めがたい (The subpanel is not persuaded that a low dose effect of BPA has been conclusively established as a general or reproducible findings.)。すなわち、BPA の低用量作用は、現時点ではかなり限定的な実験条件下で観察される現象であり、普遍化した現象とは考えがたいとの見解が専門家パネルにより示されたことになる。

この他、BPA の低用量作用があるとして、前立腺や雌の生殖器に観察された低用量作用の毒学的な意義、長期的影響は不明であり、ピアレビューでは議論の対象としていないこと。BPA の低用量作用のメカニズムとして、胎児の子宮内の着床位置による影響(2 匹の雌に挟まれた雄、又は 1 匹の雌が隣にいる雄の胎児は雌の内因性エストロゲンの影響)を受けやすいという説を提唱しているが、これは将来的な課題である。なお、低用量作用問題の解決に向けて、低用量での用量-組織内濃度関係、ゲノミクス、プロテオミクス等の新しい技術の導入による解析が有用なデータを供給する可能性のあることも、サブパネルは同時に示唆している (NTP, 2001)。

2000 年 10 月の NTP Low Dose Peer Review、同 11 月にベルリンで行われた低用量作用に関する国際会議 (Bisphenol A: Low dose effects-high dose effects.; Berlin, Germany, 18th-20th November, 2000)及び同 12 月に横浜において行われた第 3 回内分泌かく乱物質問題に関する国際シンポジウム(International Symposium on Environmental Endocrine Disrupters 2000, Yokohama, Japan, 16th-18th, December, 2000)において、Tyl らはラット 3 世代繁殖毒性試験の報告を行っている(Tyl et al., 2002)。すなわち、BPA の投与量として、0、0.015、0.3、4.5、75 ppm (0、0.001、0.02、0.3、5、mg/kg/day 相当)の低用量及び毒性を発現することが既知である用量 750、7,500 ppm (50、500 mg/kg/day 相当)で試験を行った結果、低用量群では各世代における親動物の一般毒性症状はみられないとともに、繁殖能及び仔動物発生・発達にも異常はみられていないとしている。一方、高用量群の 7,500 ppm では、各世代における親動物の繁殖能及び仔動物発生・発達に異常がみられたが、750 ppm で各世代の親動物に体重増加抑制がみられたものの、親動物の繁殖能及び仔動物発生・発達に異常はみられていない。以上の結果をもとに、ラット 3 世代試験における NOAEL は親動物の一般毒性に対しては 75ppm (5 mg/kg/day 相当)、生殖または繁殖毒性に対しては 750ppm (50 mg/kg/day 相当)と推定されている。

また、雌雄の SD ラットに BPA 0.0002、0.002、0.02、0.2 mg/kg/day を F<sub>0</sub> の交配前(雄で交配 10 週前、雌で交配 5 週前)から F<sub>2</sub> の離乳まで強制経口投与した 2 世代繁殖試験でも、各世代における親動物の繁殖能及び仔動物発生・発達に異常はみられていないとしている。(Ema et al., 2001)。これらの試験に関する NTP 低用量作用パネルにおける BPA サブパネルの評価は、統計学的に信頼性が十分で、エンドポイントの多いデータであるとしたが、低用量作用の議論の対象実験としては、あまり重視されていない。サブパネルはその理由に関し、多世代繁殖試験は繁殖性を調べる試験であり、仔の発生・発達過程に及ぼす物質の影響を観察する試験としては、妊娠動物に対し投与期間の window period を絞り込んだ妊娠期暴露試験でないとは十分な評価ができないとの見解を述べている (NTP, 2001)。

なお、低用量作用の議論から離れて、英国の HSE(Health and Safety Executive : (英国)健康安全

局)は、BPAは生殖毒性物質のカテゴリ - 2(ヒトの受胎能力を害するようにみなされる物質)に該当し、R60(受胎能力を害する恐れがある)の警句を製品にラベル表示すべきであると2001年5月にEUに対し提案している(HSE Bootle, 2001)。根拠となったデータは、NTPのマウスの試験(Reel et al., 1997)とTyl等が行ったラット3世代繁殖試験である。NTPのマウスの試験では、5,000及び10,000 ppm(875及び1,750 mg/kg/day相当)の中及び高用量群で産仔数の減少(各々5%及び9%)、腹当りの生存仔減少(各々20%及び48%)がみられている。また、Tyl等のラット3世代繁殖試験では、0.015-7,500 ppm(0.001-500 mg/kg/day相当量)で行われ、500 mg/kg/day相当群では、F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>の各世代で同腹仔数の減少がみられている(対照群及びBPA 500 mg/kg/day相当群の腹当りの生存仔数:F<sub>1</sub>で14.3及び11.5、F<sub>2</sub>で14.6及び10.8、F<sub>3</sub>で14.8及び10.9)。しかし、この用量は母動物に体重増加抑制、腎尿細管の変性等毒性をきたす用量であることを示した上で、マウスでの繁殖障害成績を重視したと述べている(HSE Bootle, 2001)。その後、BPAに関するEUでの生殖毒性の扱いは、2002年1月の会議で「生殖毒性(繁殖毒性)物質の分類はカテゴリー3(人の受胎能力に対する懸念を引き起こす物質)、リスク警句はR62(受胎能力を害するリスクの可能性)」であると決定されている。発達影響については、より多くの研究が完了するまで少なくとも1年は待たねばならないとの見解が出された(HSE Health Directorate, 2002)。

また、最近になり、BPAの低用量作用を示唆する結果が報告されている。

雄のSDラット(13週齢)にBPA 0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg/dayを6日間強制経口投与した実験で、全てのBPA投与群に1日精子生成能の低下がみられている。さらに、同様な条件でBPA 0、0.000002、0.00002、0.0002、0.002、0.02、0.2、2.0 mg/kg/dayを6日間強制経口投与した実験でも、BPA 0.002 mg/kg/day以上の群で1日精子生成能の低下がみられている(Sakaue et al., 2001)。マウスの着床前の2細胞期胚へのBPAの影響が調べた実験では、24時間で2細胞胚から8細胞胚へ発達する割合が、対照群と比べて、3 nM BPAの存在下で88%から94%に、また、48時間後の胚盤胞となる割合が58.7%から69.2%に有意に増加した。一方、100 µM BPA存在下では、8細胞胚への発達割合は、対照群と比べて差はなかったが、胚盤胞への割合は減少することがみられている(Takai et al., 2000)。他に、脳の性分化への影響が見られたという報告がある。妊娠したWistarラットの妊娠、授乳期間中に、1.5 mg/kg/dayのBPAを飲水投与し、生まれてきた仔動物の神経・行動上の性差が調べられた。その結果、対照群では雄と比べて雌で高い運動量、低い忌避行動記憶、大きな青斑など、雌雄で性差がみられるが、BPA 1.5 mg/kg/day投与群の仔動物ではこれらの指標に対する性差がみられず、低用量のBPAに暴露された母動物から生まれた仔動物の脳の性分化にBPAが影響を及ぼす可能性が示唆されている(Kubo et al., 2001)。

### 3) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性(表-1)(German Chemical Society., 1995)

表-1 急性毒性試験

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub>	1,600 – 5,200 mg/kg*	3,200-5,000 mg/kg	2,230 – 4,000 mg/kg	4,000 mg/kg
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-	3,000 – 6,400 mg/kg*	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	200 mg/kg	400 – 800 mg/kg*	150 mg/kg	-
皮下 LD <sub>50</sub>	-	2,400 mg/kg	-	-

\* : 文献により幅がある。

## (2) 反復投与毒性 (付表-5)

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス(6 週齢)に 0、2,000、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm (雄: 0、500、1,000、2,200、5,500、14,600 mg/kg/day 相当、雌: 0、600、1,300、2,500、6,300、22,000 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した実験では、2,000 ppm では BPA による変化は認められていない。しかし、5,000 ppm 以上で赤血球数及びヘマトクリット値の減少、10,000 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度の減少、尿細管の嚢胞状拡張、嚢胞周囲の線維増生、尿細管上皮の変性及び再生、硝子尿管柱の増加、20,000 ppm 以上の群で体重増加抑制、肝臓重量の増加、卵巣重量の減少、大腿骨及び胸骨における線維性骨異栄養症、心筋線維の萎縮、40,000 ppm で消瘦、摂餌拒否によると思われる死亡、血小板数の増加、腎臓重量の増加、脾臓の髓外造血亢進がみられている(古川ら, 1994)。

また、2 年間の混餌投与試験が実施され、雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス(5 週齢)に BPA を 1,000 及び 5,000 ppm (150 及び 750mg/kg/day 相当)投与した群で、肝臓での多核巨大肝細胞がみられ、5,000 ppm (750mg/kg/day 相当)以上の群で雌雄ともに体重減少がみられている(NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラット(週齢不明)に BPA 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、13、25、50、100、200 mg/kg/day 相当)を 91 日間混餌投与した実験では、250 ppm (13 mg/kg/day 相当)以上の群の雌雄で盲腸の拡張、雄で膀胱内の硝子状塊、1,000 ppm (50 mg/kg/day 相当)以上の群で体重減少がみられている(NTP, 1982)。OECD で検討されているスクリーニング試験法の一つである改良 28 日間反復投与毒性試験(改訂 TG407)に準じ、雌雄の SD ラット(5 週齢)に BPA 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 28-32 日間強制経口投与した試験では、200 mg/kg/day 以上の群で腎臓、肝臓、腸管を中心に変化がみられ、1,000 mg/kg/day では性周期の異常が観察されている(CERI, 2000)。

雌雄の F344 ラット(5 週齢)に BPA 0、1,000、2,000 ppm (雄: 74、148 mg/kg/day 相当、雌: 74、135 mg/kg/day 相当)を 2 年間混餌投与した実験では、1,000 ppm (74 mg/kg/day 相当)以上の群で体重減少及び混餌量の減少がみられている(NTP, 1982)。(この 1,000 ppm の投与量は、米国 EPA がリスク評価を行なう際に、50 mg/kg/day と換算し直している。<http://www.epa.gov/iris/subs/0356.htm> を参照。)

雌雄のイヌ(ビーグル)に BPA 0、1,000、3,000、9,000 ppm (25 - 225 mg/kg/day 相当)を 90 日間混餌投与した実験では、9,000 ppm (225 mg/kg/day 相当)で肝臓重量の増加がみられている(German Chemical Society, 1995; General Electric, 1976b)。

吸入暴露では、雌雄の F344 ラット(週齢不明)を BPA0、10、50、150 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間/日、9 日間暴露した実験では、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で鼻腔前部にわずかな刺激性が、150 mg/m<sup>3</sup> 群で雄の体

重減少がみられている(German Chemical Society, 1995; Dow Chemicals Co., 1985a, 1985b)。また、雌雄の F344 ラット(週齢不明)を BPA0、10、50、150 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間/日、5 日/週、13 週間暴露した実験では、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で体重減少、盲腸の拡張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平上皮過形成が、150 mg/m<sup>3</sup> 群で肝重量及び腎重量の減少がみられている (German Chemical Society, 1995; Dow Chemicals Co., 1988)。

以上の試験のうち、BPA の低い用量で変化がみられたものは、ラットの 2 年間 混餌投与試験でみられた 1,000 ppm (74 mg/kg/day 相当、2002 年現在 50 mg/kg/day 相当)以上の群での体重減少、さらにマウスの 2 年間混餌投与試験で観察された 1,000 ppm (150 mg/kg/day 相当)以上の群での肝臓での多核巨大肝細胞の出現である。

#### 4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

##### (1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌、大腸菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、並びに姉妹染色分体交換試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性と報告されている。この他、ヒトの胚線維芽細胞由来の株細胞である R5a 細胞を用いて、BPA による K-ras コドン 12 の変異の誘発を調べ、変異を起こしたという報告がある (Takahashi et al., 2001)。*in vivo* 試験では、ラットを用いた DNA 付加体形成試験では陽性であるが、共有結合指数が小さいため発がんには至らず毒性学的意義はないと評価されている (Atkinson & Roy, 1995b)。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 0.33-333.3 µg/plate S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1538 0.1-1.0 mg/mL S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co., 1978
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 5-1000 µg/plate S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Takahata et al., 1990

試験方法	使用細胞種・動物種	結果*	文献	
	大腸菌 WP2、WP2 <i>uvrA</i> 0.1-1.0 mg/mL S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co., 1978	
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> 0.01-0.5 mg/mL S9(-)	-	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co., 1978	
	染色体異常試験	ラット培養肝臓上皮細胞(RL1) 10-30µg/mL S9(-)	-	HSDB, 2001; Shell Oil Co., 1978
		CHO 細胞、20-50 µg/mL S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Ivett et al., 1989
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y、5-50 µg/mL S9(+/-)	-	German Chemical Society, 1995; Myhr & Caspary, 1991
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-) S9(-) : 0.8-25 µg/mL、S9(+): 30-50 µg/mL	-	German Chemical Society, 1995; Ivett et al., 1989
<i>in vivo</i>	DNA 付加体形成試験 CD ラット(雄) 200 mg/kg、単回腹腔内投与 200 mg/kg/day × 4、8、12、16 日間強制経口投与	+	Atkinson & Roy, 1995b	

\* - : 陰性 + : 陽性

(2) 発がん性 (表-3)

BPA を F344 ラットに 1,000、2,000 ppm、雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスに 1,000、5,000 ppm、雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスに 5,000、10,000 ppm を 103 週間投与した試験で、BPA の発がん性はみられていない(NTP, 1982)。

表-3 国際機関等での発がん性評価

機関	分類	分類基準	出典
EPA	-	発がん性について評価されていない。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP	-	発がん性について評価されていない。	NTP, 2000
IARC	-	発がん性について評価されていない。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

## 5) 免疫系への影響

現時点で、免疫系への影響に関する報告はない。

## 6) 生体内運命

BPA を含む歯科用シーラントを健康なボランティア 40 人の歯に 8 mg (1 本) または 32 mg (8 mg/本 × 4 本) を施し、1、3 時間後、1、3、5 日後の唾液及び血液を調べた実験では、1、3 時間後の唾液標本のいくつかに 5.8 - 105.6 ppb の BPA が検出されたが、3 時間後で低下しており、それ以降は検出されていない。また血液標本では検出されないことから、歯科用シーラントから流出した BPA は循環血中には吸収されないかあるいは検出限界以下であることが示されている (Fung et al., 2000)。

BPA は消化管から吸収され、全量が排泄されることが示されている。ラットにプロピル基の C-2 位を <sup>14</sup>C で標識した BPA を 800 mg/kg で単回経口投与した実験では、投与量の 28% が尿中 (主としてグルクロン酸抱合体) に、56% が糞中 (未変化体 20%、水酸化物 20%、不明 16%) に排泄され、二酸化炭素としては検出されていない。投与 2 日後には尿中及び糞中への排泄量が投与量の 80% に達し、投与 8 日後にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約 1 日と推定されている (German Chemical Society, 1995; Knaak et al., 1966)。

雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に <sup>14</sup>C で標識した BPA (4,4'-isopropylidene-2-<sup>14</sup>C-diphenol または 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2-<sup>14</sup>C-propane) の 10、100 mg/kg を経口、腹腔内、または皮下投与した実験において、その体内動態は投与経路及び雌雄で異なることが示されている。経口、腹腔内投与では投与 1 時間以内、皮下投与では 4 時間後に血中濃度は最高となる。また、排出は速やかで腹腔内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検出限界以下となっている。生物学的利用能と血漿中の放射能活性は皮下投与が最高で次に腹腔内投与であり、経口投与では顕著に低い事が示されている。これは BPA の消化管吸収性が低く、さらに肝臓での初回通過効果で抱合反応をうけるためと考えられる。血漿中の放射能活性は経口投与では主としてグルクロン酸抱合体であるが、腹腔内投与及び皮下投与では未変化の BPA が主としてみられる。腹腔内投与と皮下投与ではこの他 4 種の代謝物がみられる。過去の実験で報告された水酸化物は少量しかみられず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した後に起こると推測している。いずれの投与経路においても放射活性の大部分が糞中に排泄され主体は未変化体であり、尿中排泄の主体はモノグルクロナイドである。また、尿中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられている。BPA とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与 7 日後には皮下、腹腔内及び経口の各投与経路で各々投与放射能量の 1.3 %、0.8 %、0.4 % となっている (Pottenger, 2000)。

*in vitro* の実験で、組換えヒト硫酸転移酵素によって BPA が硫酸抱合をうけることが示されている。また、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞に BPA と硫酸を添加した実験でも BPA の硫酸抱合体の形成が認められ、BPA が生体内で硫酸抱合されることが示唆されている (Suiko et al., 2000)。

*in vitro* で BPA を酸化剤と反応させるとビスフェノール-*o*-キノンが生じ、さらにそれを DNA と

インキュベートすると DNA と結合することが示されている ( 図 1 ) (Atkinson & Roy, 1995b)。また、ラットに 200 mg/kg を単回腹腔内投与した実験あるいは 200 mg/kg/day で 4、8、12、16 日間強制経口投与した実験で、肝臓での DNA と共有結合することが示されている (Atkinson & Roy, 1995a)。これらの結果から BPA は肝臓で 5-ヒドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノールセミキノン及び 4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ ( 図 1 )、DNA と結合することが推察されているが、DNA との共有結合指数の計算からこの反応は強くないため発がんには至らないと推論されている ( German Chemical Society, 1995 )。

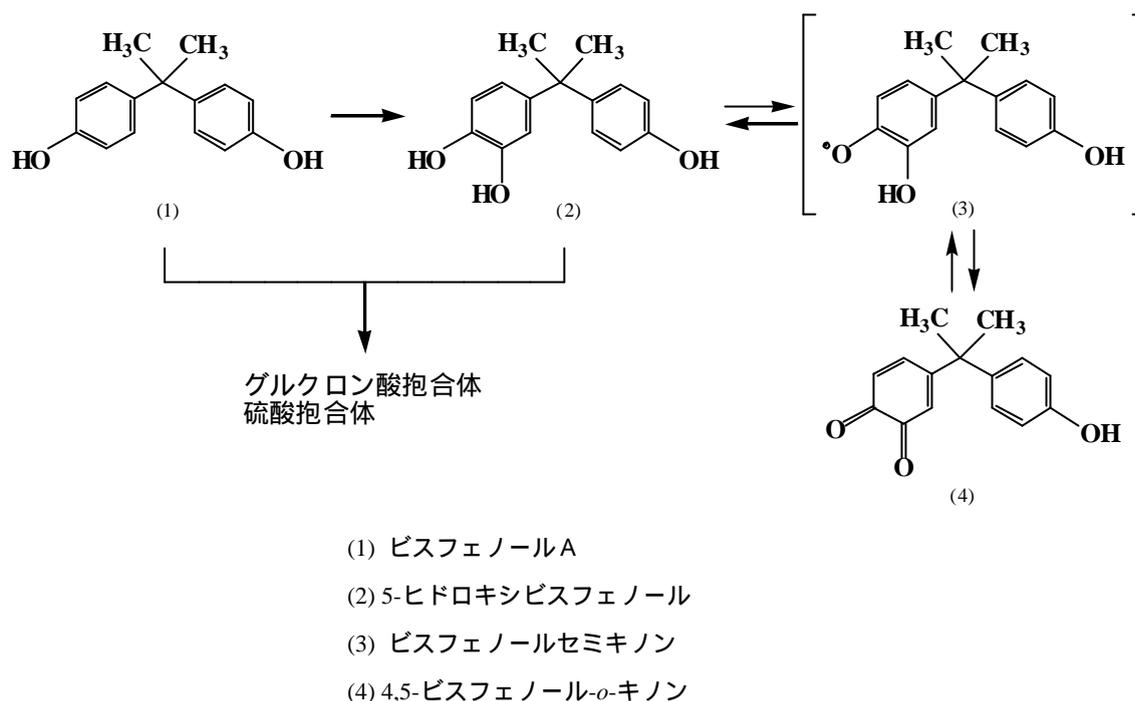


図 1 ビスフェノール A の代謝経路

## 2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関する報告はない。

本物質の内分泌系への影響を調べるための試験として、*in vitro* 実験、*in vivo* 試験 ( 子宮増殖アッセイ ) が数多くなされ、それらの結果から BPA がエストロゲン作用を有することが示されている。しかしながら、*in vitro* 実験では、BPA のエストロゲン受容体を介した作用は弱い ( 受容体結合性は E2 の 1/500 - 1/15,000 及び転写活性化能は E2 の 1/600 - 1/130,000 )。

また、生殖器系への影響としては、OECD ガイドラインに則ったスクリーニング試験の一つである改良 28 日間反復投与と毒性試験 ( 改訂 TG407 ) において、200 mg/kg/day 以上の群で、種々の毒性学的な変化が、さらに 1,000 mg/kg/day では内分泌かく乱作用を示唆する性周期の異常がみられている。生殖・発生毒性または繁殖毒性試験でも 1 世代繁殖試験から 3 世代繁殖試験までの報告がある。

ラット 1 世代繁殖試験で 50 mg/kg/day で F<sub>1</sub> に体重低下がみられているが、繁殖毒性はみられていない。マウス 2 世代繁殖試験では 437 mg/kg/day 以上で F<sub>1</sub> に精嚢重量減少等がみられている。0.015、0.3、4.5、75 ppm (0.001、0.02、0.3、5 mg/kg/day 相当)の低用量と 750、7,500 ppm (50、500 mg/kg/day 相当)の高用量を設定して行われたラット 3 世代繁殖毒性試験において、50 mg/kg/day 相当群では各世代の親動物に体重増加抑制がみられているが、親動物の繁殖能及び仔動物発生・発達に異常はみられていない。500 mg/kg/day 相当群では生殖・発生毒性が認められている。なお、低用量の各群には BPA 投与による影響はみられていない。現状では生殖・発生毒性または繁殖毒性試験の無毒性量 (NOAEL) は 50 mg/kg/day と推定されている。

一方、BPA の毒性に関する問題点は一部の動物実験で報告されている妊娠期間の投与における胎仔、出生仔への影響である。陽性の報告では経口投与で 0.002 mg/kg/day、飲水投与で 1 ppm とかなり低用量で変化がみられている。しかし、投与期間、投与量、使用動物数、検査項目を多くした再現性試験ではいずれも陰性の報告が得られている。

2000 年 10 月に行われた NTP 低用量ピアレビューの最終報告書(2001 年 5 月 14 日公表)の中で、BPA の前立腺等への低用量作用に関しては、陽性、陰性、いずれのデータも提出されたデータには信頼性があるとした上で、パネルは前立腺等への低用量作用には確かな証拠があるとした。しかし、この作用は現時点ではかなり限定的な実験条件下で観察される現象であり、普遍化した現象とは考えがたいと結論している。また、低用量作用があるとしても、それが有害作用を示すものかどうかは現在の知見では立証できない。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、ヒトにおいて軽度の皮膚刺激、アレルギー性皮膚炎が報告されている。皮膚炎の患者は、BPA とともにホルムアルデヒドにもアレルギー陽性反応を示しているため、両物質の相互作用を含め、原因物質については特定されていない。

動物実験では経口反復投与毒性として、主に大腸、盲腸、肝臓、腎臓に影響がみられ、貧血もみられている。なお、ラットを用いた 2 年間の混餌投与による慢性毒性試験の結果で、50 mg/kg/day 以上の用量で体重減少がみられており、EPA は 50 mg/kg/day を最小毒性量(LOAEL)と推定している。BPA の変異原性は総じて陰性であり、発がん性も陰性である。ヒトの発がんに関する報告はない。

### 3. リスク評価等今後必要な対応

本物質は弱いエストロゲン作用 (受容体結合性は E<sub>2</sub> の 1/500 - 1/15,000 及び転写活性化能は E<sub>2</sub> の 1/600 - 1/130,000) を有し、概ね 500 mg/kg/day 以上の高用量を経口投与した試験で生殖・発生毒性が認められている。BPA のヒトへの内分泌系、生殖系への影響を評価する上での実験動物についての科学的知見は 既に十分得られており、今後追加試験等の実施を検討する必要性はないと考えられる。

また、BPA を代表例とする、いわゆる低用量作用問題に関して、NTP 低用量作用パネルが示しているように、BPA の低用量作用は、現時点ではかなり限定的な実験条件下で観察される現象であり、普遍化した現象とは考えがたいことから、今後も学術的な観点から情報収集を行う必要があるものの、それ以外の特別な対応をとる必要はないと判断される。

一方、BPA は、内分泌かく乱作用の有無に関わらず、生殖・発生毒性による影響がみられることから有害性評価や暴露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあり方について検討すべきと考える。

## 参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Ashby, J., Tinwell, H., and Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 156 - 166.
- Atkinson, A., and Roy, D. (1995a) *In vivo* DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.*, 26, 60 - 66.
- Atkinson, A., and Roy, D. (1995b) *In vitro* conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolite(s). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 210, 424 - 433.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, 54, 138 - 153.
- Cagen, S.Z., Waechter, J.M., Diamond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jetat, F.W., Joiner, R. L., Shiotsuka, R.N., Veenstra, G.E., and Harris, L.R. (1999a) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.*, 50, 36 - 44.
- Cagen, S.Z., Waechter, J.M., Dimond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jekat, F.W., Joiner, R.L., Shiotsuka, R.N., Veenstra, G.E., and Harris, L.R. (1999b) Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 130 - 139.
- Coldham, N.G., Dave, M., Sivapathasundaram, S., McDonnell, D., Connor, C., and Sauer M.J. (1997) Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ. Health Perspect.*, 105, 734-742.
- Diel, P., Schulz, T., Smolnikar, K., Strunck, E., Vollmer, G., and Michna, H. (2000) Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 73, 1 - 10.
- Dow Chemical Co (1985a) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. EPA/OTS, Document #878216052; Order No. 0206803 (NTIS), 1-54.
- Dow Chemical Co (1985b) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. EPA/OTS, Document #40-8586071; Order No. 51007 (NTIS).
- Dow Chemical Co (1988) Bisphenol A: 13-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Study Report K-001304-011, Dow chemical Co., 1-22.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., Ikka, T., and Harazono, A. (2001) Rat two-generation

- reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, 15, 505-523.
- Fung, E.Y. K., Ewoldsen, N.O., St.Germain, Jr. H.A., Marx, D.B., Miaw, C.L., Siew, C., Chou, H.N., Grunninger, S.E., and Meyer, D.M. (2000) Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J. Am. Dent. Assoc.*, 131, 51 - 58.
- Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell, S., Gould, J.C., Babai, D., Portier, C.J., and McDonnell, D.P. (1997) Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 143, 205 - 212.
- General Electric (1976a) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats. EPA/OTS, Document #878214681; Order No. 206618 (NTIS), 1-51.
- General Electric (1976b) Ninety day oral toxicity study in dogs. EPA/OTS, Document #878214681; Order No. 206618 (NTIS), 1-32.
- General Electric (1978) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats. EPA/OTS, Document #878214683; Order No. 206618 (NTIS), 1-89.
- German Chemical Society (1995) Bisphenol A, BUA Report, No.203.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., and Zaiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5 (Suppl. 1), 3-142.
- HSDB (2001) Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y., and Taketani, Y. (1999) Differential interactions of bisphenol A and 17 $\beta$ -estradiol with estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$ . *Endocrine J.*, 46, 773 - 778.
- Howdeshell, K. L., Hotchkiss, A. K., Thayer, K. A., Vandenbergm J.G., and vom Saal, F. S. (1999) Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, 401, 763 - 764.
- HSE Bootle (2001) Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances: May 2001 Meeting. (<http://ecbntlib.ei.jrc.it/claalab/public.htm>).
- HSE Health Directorate (2002) Table of substances under review for Annex I of 67/548/EEC. (<http://www.hse.gov.uk/hthdir/noframes/chip/chip7.htm>)
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Ivett, J. L., Brown, B. M., Rodgers, C., Anderson, B. E., Resnick, M. A. and Zeiger, E. (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange test in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 14, 165-187.
- Jolanki, R., Kanerva, L., and Estlander, T. (1995). Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact*

- Dermatitis, 33, 94 - 99.
- Jorgensen, M., Vendelbo, B., Skakkebaek, N.E., and Leffers, H. (2000) Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.*, 108, 403-412.
- Knaak, J.B., and Sullivan, L.J. (1966) Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 8, 175 -184.
- Kubo, K., Arai, O., Ogata, R., Omura, M., Hori, T., and Aou, S. (2001) Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci. Lett.*, 304, 73-76.
- Kwon, S., Stedman, D.B., Elswick, B.A., Cattley, R.C., and Welsh, F. (2000) Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.*, 55, 399 - 406.
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J., and Cooper, R.L. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.*, 54, 154 - 167.
- Legler, J., van den Brink, C.E., Brouwer, A., Murk, A.J., van der Saag, P.T., Vethaak, A.D., and van der Burg, B. (1999) Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* 48, 55 - 66.
- Mehmood, Z., Smith, A.G., Tucker, M.J., Chuzel, F., and Carmichael, N.G. (2000) The development of methods for assessing the *in vivo* oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 mice. *Food Chem. Toxicol.*, 38, 493 - 501.
- Morrissey, R.E., George, J.D., Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., and Kimmel, C.A. (1987) The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 8, 571 - 582.
- Myhr, B. C., and Caspary, W. J. (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. Results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 18, 51-83.
- Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boehler, M., and Welshons, W.V. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.*, 105, 70 - 76.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S., and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, 46, 282-298.
- NTP (2001) Final Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review, published in May 14th, 2001.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- NTP (1982) NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice.

- Papaconstantinou, A.D., Umbreit, T.H., Fisher, B.R., Goering, P.L., Lappas, N.T., and Brown, K.M. (2000) Bisphenol A - Induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F1 mice: Role of the estrogen receptor. *Toxicol. Sci.*, 56, 332 - 339.
- Pottenger, L.H., Domoradzki, J.Y., Markham, D.A., Hansen, S.C., Cagen, S.Z., and Waechter, Jr. J. M. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.*, 54, 3 - 18.
- Reel, J., George M., Lawton, A., and Meyers, C. (1997) Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, 105, 273 - 274.
- Sakaue, M., Ohsako, S., Ishimura, R., Kurosawa, S., Kurohmaru, M., Hayashi, Y., Aoki, Y., Yonemoto, J., and Tohyama, C. (2001) Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup. Health*, 43, 185-190.
- Sharpe, R., Majdic, G., Fisher, J., Parte, P., Millar, M.R., and Saunders, P.T.K. (1996) Effects on testicular development and function. Abstract S23-4, 10th International Congress of Endocrinology.
- Shell Oil Co (1978) Toxicity test with diphenylol propane (DPP): In vivo mutation studies, with cover letter. EPA/OTS Document #878214488; Order No. 206596 (NITS), 1-18.
- Sheeler, C.Q., Dudley, M.W., and Khan, S.A. (2000) Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environ. Health Perspect.*, 108, 97 - 103.
- Steinmetz, R., Brown, N. G., Allen, D. L., Bigsby, R. M., and Ben-Jonathan, N. (1997) The Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology*, 138, 1780-1786.
- Steinmetz, R., Mitchner, N. A., Grant, A., Allen, D.L., Bigsby, R.M., and Ben-Jonathan, N. (1998) The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology*, 139, 2741-2747.
- Suiko, M., Sakakibara, Y., and Liu, M.C. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267, 80 - 84.
- Takahashi, S., Chi, X-J., Yamaguchi, Y., Suzuki, H., Sugaya, S., Kita, K., Hiroshima, K., Yamamori, H., Ichinose, M., and Suzuki, N. (2001) Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- $\alpha$  in human RSa cells. *Mut. Res.*, 490, 199-207.
- Takahata, J., Tamakawa, K., Takahashi, Y., Seki, T., Tsuda, A., Nohmi, T., and Sofuni, T. (1990) Mutagenicity of environmental chemicals. II. Bisphenol A. *Sendai-shi Eisei Kenkyushoho* 20, 245-247.
- Takai, Y., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Hiroi, H., Osuga, Y., Momoeda, M., Yano, T., and Taketani, Y. (2000) Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 270, 918 - 921.
- Tyl, R.W., Myers, C., Marr, M., Chang, T., Seely, J., Brine, D., Veselica, M., Fail, P., Joiner, R., Butala, J. et al. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of bisphenol A administered in the diet to CD(Sprague-Dawley) rats. *Toxicol. Sci.*, in press.

- vom Saal, F., Cooke, P.S., Buchanan, D.L., Palanza, P., Thayer, K. A., Nagel, S. C., Parmigiani, S., and Welshons, W.V. (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health*, 14, 239 - 260.
- Yamasaki, K., Sawaki, M., and Takatsuki, M. (2000) Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, 108, 1147 - 1150.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M., and Takatsuki, M. (2001) Comparison of Reporter Gene Assay and Immature Rat Uterotrophic Assay of Twenty-three Chemicals. *Toxicology*, 170, 21-30.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2000) 内分泌攪乱物質の高精度スクリーニング試験方法の開発及びデータ基盤整備、平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務。
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書。
- 古川文夫、西川秋佳、三井雅之、佐藤元信、鈴木順子、今沢孝喜、高橋道人 (1994) Bisphenol A の B6C3F1 マウスにおける 13 週間亜慢性毒性試験. *衛生試験所報告*, 112, 89-96.
- 後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版.
- IPCS (2000) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版, (<http://www.nihs.go.jp>).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, *産業衛生学雑誌*, 43, 95-119.
- 通商産業公報 (1977).
- 通商産業省 (1999) 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.

付表-1 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法：結合試験における血清の影響を検討した実験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC50: 無血清 BPA : $8.57 \times 10^{-6}$ M (E2: $5.64 \times 10^{-10}$ M) 血清含 BPA : $3.94 \times 10^{-5}$ M (E2: $3.96 \times 10^{-9}$ M)	ER結合性を示す (無血清: 結合性はE2の 1/15,000 血清含: 結合性はE2の 1/9,900)	Nagel et al., 1997
	受容体：ヒトER	IC50 BPA : $7.1 \times 10^{-5}$ M (E2 : $5.0 \times 10^{-9}$ M)	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/14,000)	Sheeler et al., 2000
	方法： $^3$ H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：ラット子宮細胞質由来ER	IC50 BPA : $1.17 \times 10^{-5}$ M (E2 : $8.99 \times 10^{-10}$ M)	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/13,000)	Blair et al., 2000
	ヒト ER に対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	IC50 : $8.3 \times 10^{-7}$ M (E2: $1.6 \times 10^{-9}$ M) RBA : 0.20%	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/500)	CERI, 2001
酵母ツーハイブリッドアッセイ	方法：酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトERの二量体形成試験	EC50 BPA : $3.1 \times 10^{-6}$ M (E2 : $1.2 \times 10^{-10}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/26,000)	Sheeler et al., 2000
	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ヒトERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及び -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA : $3 \times 10^{-6}$ M (E2 : $3 \times 10^{-10}$ M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の 1/10,000)	Nishihara et al., 2000
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $3.40 \times 10^{-6}$ M (E2 : $2.25 \times 10^{-10}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/15,000)	Gaido et al., 1997
	細胞：エストロゲン応答性組換え酵母	E2を100とした場合のBPAのエストロゲン相対活性は0.005である。	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/20,000)	Coldham et al., 1997
	細胞：エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $2.2 \times 10^{-6}$ M (E2 : $1.0 \times 10^{-9}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/2,200)	Sheeler et al., 2000
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：プロラクチン遺伝子の5'非転写領域 (2.5kb)をルシフェラーゼ遺伝子の 上流に配した reporter constructを導入したGH3細胞	BPA (1nM)はE2 (1pM)と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	ERを介する転写活性化を示す	Steinmetz et al., 1997
	細胞：ER 又はER 発現 construct 及びERE/CAT reporter constructを導入したHeLa細胞	BPAは $10^{-9}$ M以上でER及びER のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。 ER のみの系では $10^{-6}$ Mでアンタゴニスト活性を示す。	ERを介する転写活性化を示す (ER のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi et al., 1999
	方法：ERを介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞：エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したT47D細胞	EC50 BPA : $7.70 \times 10^{-7}$ M (E2 : $6 \times 10^{-12}$ M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の 1/130,000)	Legler et al., 1999

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	PC50： BPA: $2.9 \times 10^{-7}$ M (E2: $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/29,000以下)	CERI, 2001
	細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	PC50： BPA: $6.0 \times 10^{-7}$ M (E2: $<10^{-9}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/600以下)	Yamasaki et al., 2001
遺伝子、タンパク発現の変化	方法：GH3 cellをBPA又はE2存在下で培養しプロラクチンの分泌を測定した実験	BPAは $10^{-8}$ - $10^{-6}$ Mの範囲、E2は $10^{-12}$ - $10^{-9}$ Mの範囲で用量依存的にプロラクチンの分泌亢進が認められた。	タンパク発現を亢進する	Steinmetz et al., 1997
	方法：F344及びSDラットにBPAを0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kgの用量で単回腹腔内投与した実験	F344では子宮及び膀胱でのBPA投与 (50mg/kg) 2時間後に <i>c-fos</i> の発現は14倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz et al., 1998
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した実験(pS2, TGF- $\beta$ 3, モノアミンオキシダーゼA (MAO-A), 1-アンチキモトリプシン (1-ACT)の発現レベルをPCR法で定量化)	BPAはpS2遺伝子を誘導するのにE2の $10^5$ - $10^6$ 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgensen et al., 2000
	方法：卵巣摘出DA/HanラットにBPAを5, 50, 200 mg/kgの用量で3日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現をNorthern blot法、半定量PCR法によって定量化した実験	200 mg/kg投与群でAR, ER, PR遺伝子の発現抑制、C3遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel et al., 2000

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 $\beta$ -エストラジオール; REC10:  $10^{-7}$  M E2による活性値の10%に相当する濃度; PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2による50%阻害に相当する濃度; RBA: 相対結合強度(%)

付表-2 ほ乳動物におけるエストロゲン作用短期検出試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌)	皮下 (子宮増 殖アッセ イ、卵巣 摘出マウ ス)	35-60 日齢 4 日間	0、0.02、0.2、0.8、 2、8 mg/kg/day	0.8 mg/kg/day 以上で子宮重量の増 加	Papaconst- antinous et al., 2000
マウス (CD-1、 雌)	皮下 (子宮増 殖アッセ イ、幼若 マウス)	21 日齢 3 日間	0、0.01、0.1、1、 10、100 mg/kg/day	子宮重量の増加なし、子宮粘膜上皮 の BrdU ラベリングインデックス (labeling index)、ペルオキシダーゼ 活性、ラクトフェリンに変動なし	Mehmood et al., 2000
ラット (F344、 雌)	腹腔内 (子宮増 殖アッセ イ、卵巣 摘出ラッ ト)	7-8 週齢 単回投与	0、18.75、37.5、75、 150、200 mg/kg	子宮上皮及び膣上皮の BrdU ラベリ ングインデックス(labeling index)は 37.5mg/kg 以上で有意に上昇	Steinmetz et al., 1998
ラット (F344 or SD、雌)	カプセル 皮下埋植 (子宮増 殖アッセ イ、卵巣 摘出ラッ ト)	7-8 週齢 3 日間埋植	0.3 mg/kg/day 相当	F344ラットで子宮重量の増加、子宮 の肥厚、過形成、粘液分泌、膣の上 皮過形成、角化 F344ラットでは子宮上皮細胞の高 さは2.5倍に上昇。SDラットでは影 響なし	
ラット (Alpk:AP /SD、雌)	皮下 (子宮増 殖アッセ イ、卵巣 摘出)	8-10 週齢 3 日間	33 mg/rat/day	子宮重量の増加	Ashby et al., 2000
ラット (SD、雌)	強制経口 (子宮増 殖アッセ イ、幼若 ラット)	18 日齢 3 日間	0、40、160、800 mg/kg/day	160 mg/kg/day 以上で子宮重量の増 加	Yamasaki et al., 2000
	皮下 (子宮増 殖アッセ イ、幼若 ラット)	18 日齢 3 日間	0、8、40、160 mg/kg/day	8 mg/kg/day 以上で子宮重量の増加	
ラット (Long Evans、 雌)	強制経口 (子宮増 殖アッセ イ、幼若 ラット)	21 日齢 3 日間 最終投与から 6 時間後と 24 時間後に解剖 して比較した 試験	0、100、200、400 mg/kg/day	200 mg/kg/day 以上で子宮重量の増 加 6 時間後では上記結果が得られて いるが、24 時間後ではコントロ ールとの差はみられていない	Laws et al., 2000
	強制経口 (子宮増 殖アッセ イ、卵巣 摘出ラッ ト)	60 日齢 3 日間	0、100 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌)	皮下 (子宮増 殖アッセ イ、幼若 ラット)	20日齢 3日間	0、2、20、200 mg/kg/day	20 mg/kg/day 以上で子宮重量の増加	Yamasaki et al, 2001

付表-3 ほ乳動物の生殖毒性及び繁殖毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (CD-1、 雌)	強制経口	週齢不明 妊娠6-15日 (妊娠17日 で殺処分後 検査)	0、500、750、1,000、 1,250 mg/kg/day	母動物: 500 mg/kg/day 以上で肝臓相 対重量の増加、1,250 mg/kg/day で体重増加の抑制、妊娠子宮重量 の減少 胎仔: 1,250 mg/kg 群で吸収胚の増 加、体重減少 奇形はみられていない	Morrissey et al., 1987
マウス (CD-1、 雌雄)	混餌	F <sub>0</sub> 交配1週 間前から F <sub>2</sub> 離乳まで投 与(2世代繁 殖試験)  組換え交配 として F <sub>0</sub> 世 代の雌雄共 に高用量と 無処置動物 と交配	0、2,500、5,000、10,000 ppm (0、437、875、1,750 mg/kg/day 相当)	F <sub>0</sub> : 875 mg/kg/day 以上で産仔数の減 少、生存仔数の減少 1,750 mg/kg/day で体重減少、肝臓 と腎臓の重量増加、精嚢重量の減 少、精子運動性の低下、出生仔の 離乳前死亡率の増加  F <sub>1</sub> : 437 mg/kg/day 以上で肝臓、腎臓 重量の増加、精嚢上体、精嚢重量 の減少  組換え交配の結果、高用量の雄と 無処置の雌、高用量の雌と無処置 の雄のいずれの組み合わせにお いても産仔数の減少がみられて いる	Reel et al., 1997
ラット (SD、雌)	強制経口	妊娠6-15日 (妊娠20日 で殺処分後 検査)	0、 160、320、640、1,280 mg/kg/day	親動物: 160 mg/kg/day 以上で体重減 少、1,280 mg/kg/day で死亡 胎仔: 異常なし	Morrissey et al., 1987
ラット (SD、 雌雄)	混餌	F <sub>0</sub> (週齢不 明)17週間 F <sub>1</sub> 90日間 1世代繁殖 試験	0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、50、150、450 mg/kg/day 相当)	F <sub>0</sub> : 150 mg/kg/day 以上で体重低下 F <sub>1</sub> : 50 mg/kg/day 以上で体重低下	German Chemical Society, 1995  General Electric, 1976a
ラット (SD、 雌雄)	混餌	F <sub>0</sub> (週齢不 明)17週間 F <sub>1</sub> 90日間 1世代繁殖 試験	0、100、250、500、 750、1,000 ppm (0、5、13、25、 38、50 mg/kg/day 相 当)	F <sub>0</sub> : 50 mg/kg/day 以上で体重低下 F <sub>1</sub> : 異常なし	German Chemical Society, 1995  General Electric, 1978

付表-4 低用量作用に関する結果

動物種	投与方法	投与時期 投与期間	投与量	試験法と結果	文献
マウス (CF-1、 雌)	強制経口	週齢不明 妊娠 11-17 日	0、0.002、0.02 mg/kg/day	F <sub>1</sub> : 6ヶ月齢時に検査 0.002、0.02 mg/kg/day 群で前立腺 重量の増加	Nagel et al., 1997
マウス (CF-1、 雌)	強制経口	週齢不明 妊娠 11-17 日	0、0.002、0.02 mg/kg/day	F <sub>1</sub> : 6ヶ月齢時に検査 0.002 mg/kg/day で包皮腺重量の 増加、精巣上体重量の減少 0.02 mg/kg/day で精子生産率の低 下	vom Saal et al., 1998
マウス (CF-1、 雌)	強制経口	週齢不明 妊娠 11-17 日 雌胎児の子宮 内の位置によ る影響(隣接す る胎仔のホル モンの影響)を 検討する目的 で妊娠 19 日目 に帝王切開し、無処置の 親に育成させ た実験	0、0.0024 mg/kg/day	F <sub>1</sub> 雌全体では、離乳日体重の増加、 膣開口日と性周期発現日間の短縮 がみられ、これらの所見は隣に雄胎 仔が位置しない場合が最も強く、隣 に雄が1匹位置する場合でもみられ たが、雄には含まれた場合はみられ ていない	Howdeshell et al., 1999
マウス (CF-1)	強制経口	週齢不明 妊娠 11-17 日	0、0.002、0.02 mg/kg/day	F <sub>1</sub> での雌雄生殖器、副生殖器重量、 精子数、精子生産率、膣開口日に変 化なし	Ashby et al., 1999
マウス (CF-1)	強制経口	週齢不明 妊娠 11-17 日	0、0.0002、0.002、 0.02、0.2 mg/kg/day	F <sub>1</sub> を生後 90 日で検査 精子数、精子生産率、生殖器・副生 殖器重量、精巣の組織学的検査で異 常なし	Cagen et al., 1999a
ラット (SD、雄)	強制経口	13 週齢 6 日間	0、0.02、0.2、2、 20、200 mg/kg/day  0、0.000002、 0.000002、0.0002、 0.002、0.02、0.2、 2 mg/kg/day	14 週齢、18 週齢時に精巣重量及び 精子生成能検査を実施 BPA 0.02 mg/kg/day 以上で 1 日精子 生成能及び精巣重量当たりの 1 日 精子生成能の低下	Sakaue et al., 2001
ラット	飲水	8-9 週間投与 (交配前、妊娠 中、授乳中)	1 ppm	F <sub>1</sub> を生後 90 日で検査 精巣重量の減少、精子数の減少	Sharpe, 1996
ラット (Wistar、 雌)	飲水	10 週齢 10 週間投与(交 配 2 週間前、 同居中 2 週間、 妊娠中 21-22 日間、哺乳中 22 日間)	0、0.01、0.1、1.0、 10 ppm (BPA 摂取量 0、0.001-0.004、 0.008-0.038、 0.100-0.391、 0.775-4.022 mg/kg/day 相当)	F <sub>1</sub> を生後約 90 日で検査 生殖器・副生殖器重量、精子数、精 子生産率数、精巣の組織学的検査で 変化なし	Cagen et al., 1999b
ラット (SD、雌)	強制経口	妊娠 11 日から 離乳(生後 20 日)まで	0、3.2、32、320 mg/kg/day	F <sub>0</sub> : 繁殖性、生殖器重量などに異常な し F <sub>1</sub> : 雌の性成熟時期、生殖器重量、雄 の生殖器重量などに異常なし	Kwon et al., 2000

動物種	投与方法	投与時期 投与期間	投与量	試験法と結果	文献
ラット (SD) 25匹/性/ 群	強制経口	2世代繁殖試験 雄:5週齢、 雌:10週齢 F <sub>0</sub> の交配前 (雄:10週前、 雌:5週前)から F <sub>2</sub> の離乳まで	0、0.0002、0.002、 0.02、0.2 mg/kg/day	各世代における親動物の繁殖能及び 仔動物発生・発達に異常なし。	Ema et al., 2001
ラット (SD) 30匹/性/ 群	混餌	3世代繁殖試験 F <sub>0</sub> 7週齢で投 与開始 F <sub>0</sub> の交配前10 週間- F <sub>3</sub> の離 乳後12週まで	0、0.015、0.3、4.5、 75、750、7,500 ppm (雄:0、0.001、0.02、 0.3、5、50、500 mg/kg/day 相当、 雌:0、0.0009、 0.018、0.27、4.5、 45、450 mg/kg/day 相当)	750 ppm以上のF <sub>1</sub> -F <sub>3</sub> 世代親動物及 びF <sub>3</sub> で体重増加抑制 7,500 ppmのF <sub>1</sub> -F <sub>3</sub> で着床数、全出生 仔数、生存出生仔数の減少、F <sub>1</sub> -F <sub>3</sub> の雌で卵巣重量減少、F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub> の雌で腎 臓の尿細管の変性、肝臓の慢性肝炎	Tyl et al., 2001
マウス (B6C3F <sub>1</sub> ) 着床前初 期胚	-	方法:マウス 初期胚の分化 (2細胞期 8 細胞期又は2 細胞期 胚盤 胞)過程でBPA を単独又はタ モキシフェン を同時に作用 させて正常分 化率の変化を みた実験	0、100 pM、300 pM、1 nM、3 nM、 10 nM、10 μM、100 μM	24時間培養 2細胞期から8細胞期への正常分化 率が3 nMで有意に増加  48時間培養 2細胞期から胚盤胞への正常分化率 が1、3 nMで有意に増加、100 μM で有意に減少  正常分化率の上昇はタモキシフェ ン(100nM)の添加で抑制	Takai et al., 2000
ラット (Wistar) 雌 5匹/群	飲水	妊娠0日から 分娩後21日ま で	0、5 mg/L (0、1.5 mg/kg/day 相当)	F <sub>1</sub> の6週齢の雌雄ラット、11-14匹/ 群の神経・行動解析  0 mg/L:雄と比べて雌で高い運動 量、低い忌避行動記憶、大 きな青斑など、雌雄で性差 がみられる。 5 mg/L:性差がみられない。	Kubo et al., 2001

付表-5 反復投与毒性試験結果

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄)	混餌	6週齢 13週間	0、2,000、5,000、10,000、 20,000、40,000 ppm (雄: 0、500、1,000、2,200、 5,500、14,600 mg/kg/day 相当、 雌: 0、600、1,300、2,500、 6,300、22,000 mg/kg/day 相当)	5,000 ppm以上で赤血球数とヘ マトクリット値の減少 10,000 ppm以上でヘモグロピ ン濃度の減少、尿細管の囊 胞状拡張、囊胞周囲の線維 増生、尿細管上皮の変性及 び再生、硝子尿円柱の増加 20,000 ppm以上で体重増加抑 制、肝臓重量の増加、卵巣 重量の減少、大腿骨及び胸 骨における線維性骨異栄養 症、心筋線維の萎縮 40,000 ppmで消瘦、死亡、血 小板数の増加、腎臓重量の 増加、脾臓の髄外造血の亢 進	古川ら、 1994
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄)	混餌	5週齢 2年間	雄 0、1,000、5,000 ppm (0、150、750 mg/kg/day 相 当) 雌 0、5,000、10,000 ppm (0、750、1,500 mg/kg/day 相当)	雄の1,000 ppm以上の群で、肝 臓の多核巨大肝細胞の増加、 雄の5,000 ppm、雌の5,000 ppm 以上の群で体重減少	NTP, 1982
ラット (SD、雌雄)	強制経口 (OECD enhanced TG 407)	5週齢 28-32日間	0、40、200、1,000 mg/kg/day	200 mg/kg/day以上で体重増加 抑制、ALT(雄のみ)、コリン エステラーゼ、T <sub>3</sub> の減少(い ずれも雌のみ)、盲腸の膨 張、心臓重量の減少、大腸 粘膜の過形成、腸のリンパ 管拡張 1,000 mg/kg/day: 死亡、性周期 検査で休止期の持続、活性 化部分トロンボプラスチン 時間の延長、ヘモグロビン 濃度、ヘマトクリット値の 減少、-GTPの増加、アル カリフォスファターゼの増 加、トリグリセライドの減 少、塩素の増加、T <sub>4</sub> の増加、 肝重量の増加、腎重量の増 加、前立腺重量の減少、甲 状腺重量の減少、腎臓の尿 細管の変性・壊死	CERI, 2000
ラット (F344、雌 雄)	混餌	週齢不明 91日間	0、250、500、1,000、2,000、 4,000 ppm (0、13、25、50、100、200 mg/kg/day 相当)	1,000 ppm以上の群で体重減少 250 ppm以上で膀胱内の硝子 状塊(雄のみ)、盲腸の拡張	NTP, 1982
ラット (F344、 雌雄)	混餌	5週齢 2年間	0、1,000、2,000 ppm (雄:74、148 mg/kg/day 相 当、雌:74、135 mg/kg/day 相当)	1,000 ppm以上で体重、摂餌量 の減少	NTP, 1982

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (F344、 雌雄) 10匹/群	吸入	週齢不明 6時間/日、 9日間暴露	0、10、50、150 mg/m <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>3</sup> 以上で鼻腔前部にわずかな刺激性あり 150 mg/m <sup>3</sup> 群で雄の体重減少	German Chemical Society, 1995  Dow Chemicals Co., 1985a, b
ラット (F344、 雌雄) 10匹/群	吸入	週齢不明 6時間/日、5 日/週、13週 間暴露	0、10、50、150 mg/m <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>3</sup> 以上で体重減少、盲腸の拡張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平上皮過形成 150 mg/m <sup>3</sup> 群で肝重量及び腎重量の減少	German Chemical Society, 1995  Dow Chemicals Co., 1988
イヌ (ビーグル)	混餌	月齢不明 90日間	0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、25、75、225 mg/kg/day 相当)	9,000ppm で肝重量の増加	German Chemical Society, 1995  General Electric, 1976b